

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-169796

(43)Date of publication of application : 25.07.1987

(51)Int.Cl.

C07F 9/58

A61K 31/675

A61K 31/675

(21)Application number : 61-012757

(71)Applicant : NISSAN CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 23.01.1986

(72)Inventor : SETO KIYOTOMO
SAKOTA RYOZO
TANAKA SAKUYA

(54) DIHYDROPYRIDINE-5-PHOSPHONIC ACID ESTER

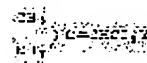
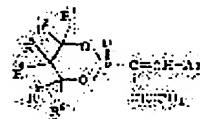
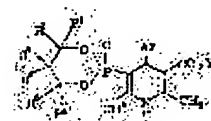
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I [Ar represents formula II (X1 and X2 represent H, nitro, Cl, trifluoromethyl or difluoromethoxyl) or formula III; R1WR6 represent H or 1W3C alkyl; Y represents alkyl in which the largest number in the carbon chain containing the carbon atom bonded to the O in the ester part is within 8W12 when counting the carbon atom bonded to the O in the ester part as the first carbon atom of the carbon chain.

EXAMPLE: Octyl 5-(2,2-dimethylpropylenedioxyphosphinyl)-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate.

USE: A remedy for cardiovascular system diseases such as stenocardia, cerebral circulation disorder and hypertension.

PREPARATION: A compound expressed by formula IV is reacted with a compound expressed by formula V.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-169796

⑬ Int. Cl.⁴C 07 F 9/58
A 61 K 31/675

識別記号

ABN
ABS

庁内整理番号

7055-4H
7252-4C

⑭ 公開 昭和62年(1987)7月25日

審査請求 未請求 発明の数 3 (全9頁)

⑮ 発明の名称 ジヒドロピリジン-5-ホスホン酸エステル類

⑯ 特 願 昭61-12757

⑰ 出 願 昭61(1986)1月23日

⑱ 発 明 者 瀬 戸 浄 智 船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研
究所内

⑲ 発 明 者 迫 田 良 三 船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研
究所内

⑳ 発 明 者 田 中 作 彌 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産化学工業株式
会社生物化学研究所内

㉑ 出 願 人 日産化学工業株式会社 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

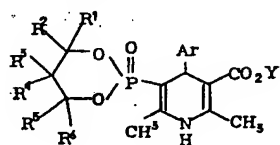
明 細 書

1. 発明の名称


ジヒドロピリジン-5-ホスホン酸エステル類

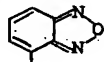
2. 特許請求の範囲

(1) 一般式(I)



(I)

[式中、Arは  (X¹, X²はお互いに同一または異なり、水素原子、ニトロ基、塩素原子、トリフルオロメチル基^{または}フルオロメチル基を意味する)を意味するか、



を意味し；

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ および R⁶ は水素原子と炭素数1~3個のアルキル基から任意に選択されたものを意味し；

Yは、エステル部の酸素と結合した炭素原子

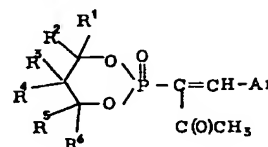
を炭素鎖の1番目の炭素とした場合、この酸素と結合した炭素原子を含む炭素鎖の最多の番号が8番ないし12番になるようなアルキル基を意味する。]

で表わされる化合物。

(2) 上記一般式(I)において R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ が水素またはメチル基である特許請求範囲第(1)項記載の化合物。

(3) 上記一般式(I)において Y が炭素数8乃至12の直鎖アルキル基である特許請求範囲第(1)項記載の化合物。

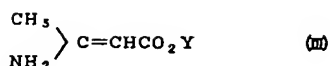
(4) 一般式(II)



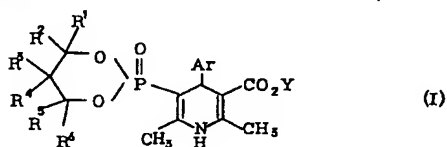
(II)

(式中、R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ および Arは特許請求の範囲第(1)項記載の一般式(I)の説明と同じ意味である。)で表わされる化合物と

一般式(Ⅲ)



(式中、Yは特許請求の範囲第(1)項記載の一般式(I)の説明と同じ意味である)で表わされる化合物とを反応させることを特徴とする一般式(I)



(式中、Ar、Y、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、およびR⁶は上記説明と同意味である)で表わされる化合物の製法。

(5) ~~本発明者ら~~ 特許請求の範囲第(1)項記載の ~~上記~~ 一般式(I)で表わされる化合物を含有することを特徴とする循環器系障害改善薬。

3. 発明の詳細な説明

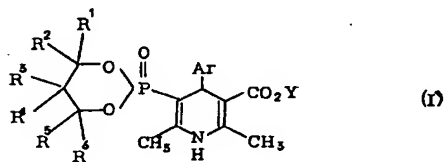
本発明は、狭心症、脳血行障害、高血圧などの循環器系疾病の改善に有効な新しいタイプの

1,4-ジヒドロピリジン誘導体に関する。

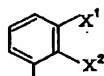
従来から1,4-ジヒドロピリジン誘導体には、強い血管拡張作用があるため、狭心症、脳血行障害、高血圧などの循環器系疾病を改善することが知られており、特にジメチル-2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボキシレート(一般名：ニフェジピン)や、2-(N-ベンジル-N-メチル)-アミノエチル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-5-メトキシカルボニル-3-カルボキシレート(一般名：ニカルジピン)などが臨床的に広く利用されている。しかしこれらの薬剤は、血圧低下による反射性の頻脈があらわれたり、また作用時間が短いなどいくつかの欠点を有している。

本発明者らは、狭心症、脳血行障害、高血圧などの循環器系疾病改善作用を有する新規な化合物を探索した結果、一般式(I)

- 3 -

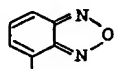


(式中、Arは



(X¹、X²はお互いに同一または異なり、水素原子、ニトロ基、塩素原子、トリフルオロメチル基、~~また~~ ジフルオロメトキシ基を意味する)

か、



を意味し、

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶は水素原子と炭素数1～3個のアルキル基から任意に選択されたものを意味し、

Yは、エステル部の酸素と結合した炭素原子を炭素鎖の1番目の炭素とした場合、この酸素と結合した炭素原子を含む炭素鎖の最大の番号

- 5 -

- 4 -

が8番ないし12番になるようなアルキル基を意味する。]

で表わされる化合物が優れた降圧作用を有することを見い出して本発明を完成した。一般式(I)で表わされる化合物は1個以上の不整炭素原子を有するが、本発明は、これらの光学異性体の全てを包含する。

一般式(I)の各置換基について更に詳しく説明する。

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶の例を挙げると、水素原子、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル等があり、就中、水素、メチルが望ましい。

Yについて更に説明する。

エステル部の酸素と結合した炭素原子を炭素鎖の1番目の炭素とした場合、この酸素と結合した炭素原子を含む炭素鎖の最大の番号が8番ないし12番になるようなアルキル基の例を下記した。(なお、例示した各アルキル基の次に最大の番号を記入した()を付した。)

- 6 -

$-(CH_2)_6CH(CH_3)_2(8), -(CH_2)_7CH(CH_2CH_3)_2(10),$

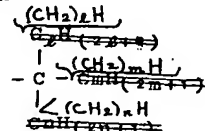
$-(CH_2)_8[CH(CH_2CH_2CH_3)_2](12),$

$-CH(CH_2)_4CH_3(8), -CH(CH_2)_7CH_3(9),$
 $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ -CH(CH_2)_4CH_3 \end{array} \quad \begin{array}{c} C_2H_5 \\ | \\ -CH(CH_2)_7CH_3 \end{array}$

$-CH(CH_2)_8CH_3(10),$ 直鎖の炭素数8から12のアルキル,
 $\begin{array}{c} | \\ (CH_2)_2CH_3 \end{array}$

〔(注)念の為、最多の番号の計算法の一例を下
記した。〕

Yが



であり、 $l < m < n$

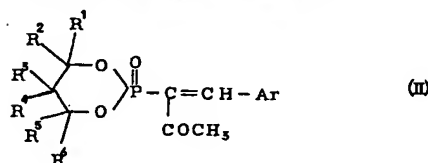
とした場合、最多の番号は $(n+1)$ である。

これらアルキル基のうち、直鎖の炭素数8から12のアルキル基が好ましい。

特開昭60-248693号に記載された極めて広範なクレームの中に本発明化合物の一部が包含されているが、Y部分のアルキルエステルに関してはエステル部のエーテル型酸素原子

から最長2炭素鎖(メチル基、エチル基、イソプロピル基、第三級ブチル基)までの実施例が示されているのみであり、類似エステルとしても最長6炭素鎖(n-ヘキシル)までのアルキル基を例示しているにすぎない。しかし、後述する試験例に示すごとく、最長1から6炭素鎖と最長8から12炭素鎖では著しい活性の差が認められ、また後者の方が作用時間も長いなどの明らかな活性の差が認められる。

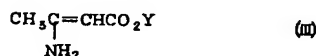
本発明化合物は一般式(Ⅲ)



(式中、Ar、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 は上記説明と同じ意味である)

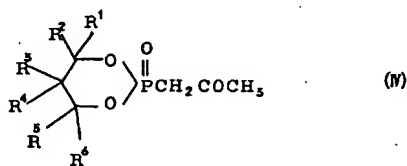
で表わされる α -アセチルステリルホスホネート誘導体と一般式(Ⅲ)

- 7 -



(式中、Yは上記説明と同じ意味である)
で表わされる γ -アミノクロトン酸誘導体を適当な不活性溶媒中で反応させて合成することができる。

化合物(Ⅳ)は一般式(Ⅳ)



(式中 $R^1 \sim R^6$ は上記説明と同じ意味である)
で表わされるアセチルホスホネート誘導体と一般式 $ArCHO$ (Arは上記説明と同じ意味)で表わされる芳香族アルデヒド誘導体との反応から得ることができ、反応系内で生成させてもよく、必ずしも単離する必要はない。

不活性溶媒とは、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコ

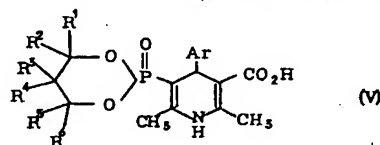
- 9 -

- 8 -

ール系溶媒、1,2-ジメトキシエタン、THFなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル、ベンゾニトリルなどのニトリル系溶媒、DAM、DMF、N-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒、DMBOやスルホランなどのスルホキシド系溶媒、酢酸エチルやブチロラクトンなどのエステル系溶媒の他にビリジンなども利用することが可能である。

反応は、室温 $\sim 200^\circ\text{C}$ の間、好ましくは $60 \sim 140^\circ\text{C}$ の間で、1時間 ~ 100 時間、好ましくは5時間 ~ 20 時間加温することによって行なわれる。

また、本発明化合物は一般式(Ⅴ)



で表わされる1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボン酸誘導体を出発原料とし、カルボン酸部

- 10 -

分を酸クロリド、酸無水物、活性エステルまたは活性アミドなどの活性な中間体に誘導したのうち、一般式 $Y-OH$ (Y は上記説明と同じ意味である) と、必要がある場合は脱ハロゲン化水素剤 (三級アミン例えば、トリエチルアミン、ピリジン等) またはエステル化に用いる一般の触媒の存在下、反応させることによって合成することができる。

本発明化合物は、後記の降圧試験の結果から明らかなように血管拡張作用があるので乳動物の狭心症、脳血行障害、高血圧症等の循環器系疾病の治療に有用である。

本発明化合物を、上記治療の目的に使用する場合、この種のジヒドロピリジン類と、薬学的に、または獣医学的に許容可能の希釈剤または担体とからなる薬学的または獣医学的組成物に形成される。

これらの組成物は経口投与に適した形たとえば錠剤またはカプセル剤、経皮投与に適した形たとえば軟膏または湿布剤、吸入剤に適した形

たとえばスプレーに適したエアロゾルまたは溶液、非経口投与に適した形たとえば注射剤として使用するのに適した無菌の水溶液剤、または肛門または腔、直腸等内に使用するのに適した坐剤の形で使用することができる。

本発明化合物を含有する上記組成物は、全組成物の重量に対して、本発明化合物を約 0.1 ~ 99.5 %, 好ましくは約 0.5 ~ 95 % を含有する。

本発明化合物にまたは本発明化合物を含有する組成物に加えて、他の薬学的にまたは獣医学的に活性な化合物を含ませることができる。また、これらの組成物は本発明化合物の複数を含ませることができる。

本発明化合物を含有する薬物の 1 日当りの投薬量は、治療する症状の種類と程度および個人差 (年齢、性別、感受性等) によって差がある。静脈内投与による 1 日当りの投薬量は、体重 1 kg 当り活性成分 0.0001 ~ 10 mg, 好ましくは 0.0005 ~ 1 mg である。経口投与および経

- 11 -

皮投与による 1 日当りの投薬量は同様に、体重 1 kg 当り活性成分 0.001 ~ 100 mg である。また、腔、直腸等内に坐薬の形で投与する場合の 1 日当りの投薬量は、体重 1 kg 当り活性成分 0.001 ~ 200 mg, 好ましくは 0.005 ~ 100 mg である。吸入剤の活性成分の含有量は 0.1 ~ 10 % 好ましくは 0.1 ~ 2 % である。これら 1 日当りの投薬量を必要に応じて、1 日 2 回以上に分けて投与することができる。

本発明化合物を含有する上記組成物は、常法で製造することができる。かつ常用の賦形剤を配合することができる。

(試験例、実施例、製剤例)

以下に本発明を試験例、実施例および製剤例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらによって限定されるものではない。

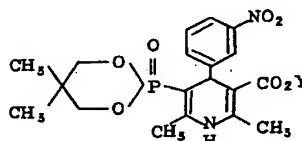
試験例 1 降圧試験

自然発生高血圧ラット (SHR) に対し、被検化合物を経口投与し、血圧は尾動脈から非観血的に測定した。血圧の変化を投与前に対する

- 12 -

変化として表 1 に示した。

表 1



類の降圧試験結果

被検化合物 のエステル 部	投与量 (Y)	投与後の血圧変化(mm)				
		2時間	4時間	6時間	8時間	
(特開昭60 -248693 号に例示の 化合物)	-CH ₃	20	22	18	11	1
	-CH<CH ₃ CH ₃	20	17	24	17	1
	-(CH ₂) ₅ CH ₃	20	7	21	11	6

(本発明の 化合物)	-(CH ₂) ₇ CH ₃	10	32	39	41	31
	-(CH ₂) ₈ CH ₃	10	39	37	35	30
	-(CH ₂) ₉ CH ₃	5	19	30	33	26
	-(CH ₂) ₁₁ CH ₃	5	10	16	23	11

以上のように、アルキル基(Y)の炭素鎖が6以下と8以上では明らかな活性の違いが認められ

- 13 -

- 14 -

る。8炭鎖～12炭鎖のアルキルエステルでは降圧効果が著しく強く、その効果の持続時間も長い。

試験例2 毒性試験

4週令の雄性ddY系マウス3匹に、被検化合物が固体の場合は0.5% - M C水溶液に、被検化合物が油状物の場合は20%クレモフォア水溶液に溶解して1%溶液とした。胃ゾンデで経口投与して7日間観察した。実施例4, 7, 10, 26の化合物については150mg/kgの薬量においても死亡例を認めなかった。

実施例1

α -アセチル-(3-ニトロステリル)-ホスホン酸 2,2-ジメチルプロピレン環状エステル10gと3-アミノクロトン酸 オクチルエステル0.64gをトルエン20mlに溶解し10時間還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液; 酢酸エチル)に付して5-(2,2-ジメチルプロピレンジオキシホスフィニル)-2,6-ジメ

チル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボン酸 オクチルエステルを得た。

以下実施例1と同様な方法で実施例2～15, 18～35の化合物を得た。表2～6に収率、性状及びマススペクトルデータを記載した。

参考例1

5-(2,2-ジメチルプロピレンジオキシホスフィニル)-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボン酸の合成

実施例1と同様な方法で合成した5-(2,2-ジメチルプロピレンジオキシホスフィニル)-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステル12.8gをエタノール500mlに加熱溶解し、5%水酸化ナトリウム水溶液25mlを加えて室温で10分間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣に水300mlとアセトニトリル30mlを加えて加熱溶解し、不

- 15 -

溶物をろ過して除いた。ろ液は氷冷して35%塩酸で酸性にすると表記化合物が黄色固体として沈殿するのでこれをろ取して真空乾燥した。得量1.03g(収率93%)。mp 217-219℃(DMF-アセトニトリルから再結)。

参考例2

5-(2,2-ジメチルプロピレンジオキシホスフィニル)-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボン酸の光学分割

参考例1から得られた5-(2,2-ジメチルプロピレンジオキシホスフィニル)-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボン酸7.5gとL(-)-フェネチルアミン21.5gをDMF(30ml)に溶解し、減圧下DMFを留去した。残渣をアセトニトリル(100ml)に溶解して一夜室温に放置した。生成した黄色結晶をろ取し、真空乾燥した。得量0.5g。mp 232-233℃

得られた結晶をDMF 3mlに加熱溶解し、攪

拌しながら5%塩酸を加え、淡黄色固体として(-)-5-(2,2-ジメチルプロピレンジオキシホスフィニル)-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボン酸を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -127^\circ$ (c=0.80, DMF)

同様にしてD(+)-フェネチルアミンとの塩(mp 230-232℃)から(+)-5-(2,2-ジメチルプロピレンジオキシホスフィニル)-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボン酸を得た。 $[\alpha]_D^{25} = +100^\circ$ (c=0.80, DMF)

実施例16

参考例2で得られた(-)-5-(2,2-ジメチルプロピレンジオキシホスフィニル)-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボン酸42.2mgをDMF 10mlに溶解し攪拌しながら塩化チオニル110μlを加えた。室温で10分間攪拌したのち-30℃に冷却し、n-デカノール316

- 17 -

- 18 -

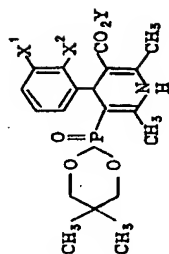
の D M F 溶液 2 ml を加えて 30 分間攪拌した。室温に戻して 4 時間攪拌したのち反応液を水 10 ml に注ぎ、酢酸エチル 20 ml で 2 回抽出した。有機層は無水 Na₂SO₄ で乾燥したあと、溶媒を除去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（溶離液；酢酸エチル：エタノール＝9：1 V/V）に付して (+)-5-(2,2-ジメチルプロピレンジオキシホスフィニル)-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-5-カルボン酸 n-デシルエステル 0.26 g (46%, $[\alpha]_D^{25} = -55.9^\circ$; c=0.67, EtOH) を得た。

実施例 17

参考例 1 と 2 で得られた (+)-5-(2,2-ジメチルプロピレンジオキシホスフィニル)-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-5-カルボン酸 422 mg を出発原料として実施例 16 と同様な方法で (+)-5-(2,2-ジメチルプロピレンジオキシホスフィニル)-2,6-ジメチル-4-(3-

ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-5-カルボン酸 n-デシルエステル 0.35 g (62%, $[\alpha]_D^{25} = +53.2^\circ$; c=0.62, EtOH) を得た。

表 1
類の合成結果

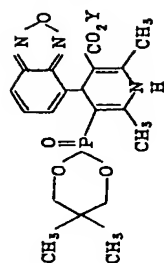


実施例	X ¹	X ²	Y	収率 (%)	性	MS; m/e (強度比)
1	NO ₂	H	-(CH ₂) ₈ CH ₃	36	黄色固体 mp 104~106°C	412(100), 512(78), 532(73), 534(11, M ⁺)
2	H	Cl	,	75	無色固体 mp 79~81°C	412(38), 486(100), 523(3, M ⁺)
3	Cl	Cl	,	78	無色固体 mp 118°C	340(17), 412(100), 520(54), 557(9, M ⁺)
4	NO ₂	H	-(CH ₂) ₆ CH ₃	49	黄色固体 mp 84°C	426(100), 531(49), 548(7, M ⁺)
5	Cl	Cl	,	73	無色固体 mp 111°C	426(100), 534(21), 571(4, M ⁺)
6	H	NO ₂	-(CH ₂) ₈ CH ₃	85	黄色油状物	239(22), 514(29), 545(100), 562(5, M ⁺)

実施例	X ¹	X ²	Y	収率 (%)	性	MS; m/e (強度比)
7	NO ₂	H	-(CH ₂) ₈ CH ₃	74	黄色固体 mp 107~108°C	440(100), 545(51), 562(10, M ⁺)
8	H	Cl	,	34	黄色油状物	440(73), 514(100), 551(5, M ⁺)
9	Cl	H	,	66	黄色油状物	440(100), 534(16), 551(14, M ⁺)
10	Cl	Cl	,	56	無色固体 mp 90°C	340(24), 440(100), 548(84), 585(5, M ⁺)
11	CF ₃	H	,	55	黄色固体	440(100), 568(13), 583(35, M ⁺ -2)
12	NO ₂	H	-(CH ₂) ₁₁ CH ₃	30	黄色油状物	468(100), 573(34), 590(7, M ⁺)
13	H	Cl	,	34	,	468(100), 542(54), 579(6, M ⁺)
14	Cl	Cl	,	77	無色固体 mp 86°C	133(100), 300(12), 486(46), 613(2, M ⁺)

表 3

実施例	X ¹	X ²	Y	収率 (%)	性 状	MS; ν_{max} (強度比)
15	H	OCH ₃	-(CH ₂) ₉ CH ₃	62	黄色油状物	378(12), 440(100), 583(9, M ⁺)
16	NO ₂	H	,	46	$[\alpha]_D^{25} = -5.59^\circ$ (c=0.67, EtOH)	
17	NO ₂	H	,	62	$[\alpha]_D^{25} = +5.32^\circ$ (c=0.62, EtOH)	

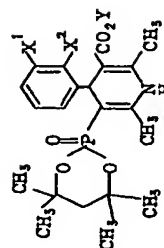


類の合成結果

- 25 -

実施例	Y	収率 (%)	性 状	MS; ν_{max} (強度比)
21	-(CH ₂) ₉ CH ₃	46	黄色固体 mp 55°C	214(32), 440(100), 559(17, M ⁺)
22	-(CH ₂) ₁₁ CH ₃	17	黄色油状物	438(56), 468(100), 587(29, M ⁺)

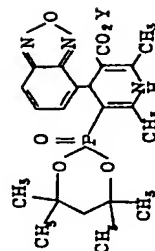
表 2



類の合成結果

実施例	X ¹	X ²	Y	収率 (%)	性 状	MS; ν_{max} (強度比)
18	NO ₂	H	-(CH ₂) ₉ CH ₃	47	黄色油状物	344(73), 440(98), 545(100), 562(17, M ⁺)
19	NO ₂	H	-(CH ₂) ₈ CH ₃	53	,	358(68), 454(96), 559(100), 576(17, M ⁺)
20	NO ₂	H	-(CH ₂) ₉ CH ₃	54	,	81(100), 573(41), 590(7, M ⁺)

表 4

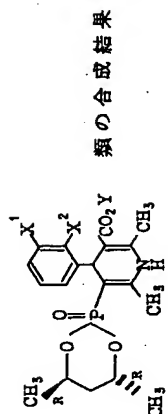


類の合成結果

実施例	Y	収率 (%)	性 状	MS; ν_{max} (強度比)
23	-(CH ₂) ₉ CH ₃	39	黄色固体 mp 154~156°C	410(100), 468(87), 587(37, M ⁺)
24	-(CH ₂) ₇ CH ₃	38	黄色固体 mp 203~205°C	382(100), 441(62), 559(24, M ⁺)
25	-(CH ₂) ₁₁ CH ₃	32	黄色固体 mp 149~150°C	81(100), 438(23), 496(15), 615(9)

- 26 -

表 5



実施例	X ¹	X ²	Y	収率 (%)	性 状	MS; m/e (強度比)
26	NO ₂	H	-(CH ₂) ₇ CH ₃	28	黄色油状物	412(100), 512(66), 534(11, M ⁺)
27	NO ₂	H	-(CH ₂) ₈ CH ₃	17	黄色油状物	440(100), 545(60), 562(11, M ⁺)
28	NO ₂	H	-(CH ₂) ₆ CH ₃	22	黄色油状物	426(100), 531(55), 548(11, M ⁺)
29	Cl	Cl	-(CH ₂) ₇ CH ₃	35	淡黄色油状物	440(100), 516(14), 585(7, M ⁺)

- 27 -

製剤例 1 : 錠剤

成分 (1000錠)

実施例1の化合物の塩酸塩	5.0 (g)
乳 糖	190.0
コーンスターチ	75.0
微結晶セルロース	25.0
メチルセルロース	3.0
ステアリン酸マグネシウム	2.0
	300.0

上記成分分量を計り、V型混合機に入れ、均一に混合する。この混合粉末を直接打錠法で錠剤とする。一錠当たりの重量は300mgである。

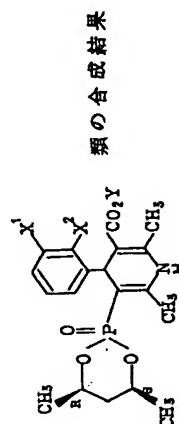
製剤例 2 : カプセル剤

成分 (1000錠)

実施例1の化合物の塩酸塩	5 (g)
コーンスターチ	145
微結晶セルロース	145
ステアリン酸マグネシウム	5
	300

- 29 -

表 6



実施例	X ¹	X ²	Y	収率 (%)	性 状	MS; m/e (強度比)
30	NO ₂	H	-(CH ₂) ₇ CH ₃	42	黄色油状物	440(100), 545(59), 562(12, M ⁺)
31	NO ₂	H	-(CH ₂) ₈ CH ₃	31	黄色固体 mp 127~128°C	426(100), 531(46), 548(7, M ⁺)
32	NO ₂	H	-(CH ₂) ₇ CH ₃	38	黄色固体 mp 125°C	412(100), 517(46), 534(8, M ⁺)

- 28 -

上記成分分量を計り、V型混合機に入れ、均一に混合する。この混合粉末を硬カプセルに充填する。1カプセル当りの内容物は300mgである。

製剤例 3 : シロップ剤

成分 (2%液)

実施例1の化合物の塩酸塩	2.0 (g)
白 糖	30.0
グリセリン	5.0
香 味 剤	0.1
96%エタノール	10.0
p-オキシ安息香酸メチル	0.03
蒸 留 水	全量100.0gにする量

白糖および実施例1の化合物の塩酸塩を60%の温水に溶解した後、冷却後、グリセリンおよびエタノールに溶解した香味剤溶液を加えた。ついでこの混合物に水を加えて全量100.0gにした。

- 30 -

製剤例 4 : 散 剤

実施例 1 の化合物の塩酸塩	1 0 (g)
乳 糖	8 8. 0
微結晶セルロース	1 0. 0
メチルセルロース	1 0
	1 0 0. 0

上記の成分分量を計り、V 型混合機に入れ均一に混合した。

特許出願人 日産化学工業株式会社